

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Rec'd PCT/PTO 15 SEP 2005

10/549296

PCI/CZ2004/000017

30.03.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

REC'D 04 MAY 2004

WIPO

PCT

potvrzuje, že

PLIVA-LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 31.3.2003

přihlášku vynálezu značky spisu PV 2003-915

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Eva Schneiderová

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze

27.4.2004



BEST AVAILABLE COPY

Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku komplex čtyřmocné platiny a způsob její výroby.

Oblast techniky

Vynález se týká složení a způsobu výroby pevných lékových forem komplexů čtyřmocné platiny. Složení a léková forma komplexů čtyřmocné platiny podle vynálezu zaručují výbornou stabilitu přípravku a okamžité uvolňování léčiva z lékové formy při perorálním podání ve formě tobolek nebo tablet. Postup výroby a použité výrobní zařízení podle vynálezu jsou jednoduchá a umožňují snadnou výrobní realizaci.

Dosavadní stav techniky

Platinové komplexy jsou obecně známy svým širokým protinádorovým účinkem, který je využíván v léčbě řady nádorových onemocnění. Dosud se využívají v terapeutické praxi pouze komplexy dvojmocné platiny, zejména cisplatina, carboplatina nebo oxaliplatina. Komplexy dvojmocné platiny jsou v gastrointestinálním systému nestabilní a/nebo se velmi špatně vstřebávají. Tato skutečnost znemožňuje jejich použití v orální lékové formě, která je pro pacienty podstatně výhodnější. Bylo zjištěno, že některé komplexy čtyřmocné platiny odstraňují tento nedostatek a zachovávají si svou protinádorovou účinnost i při perorálním podání. Tyto komplexy čtyřmocné platiny jako nové chemické sloučeniny k perorálnímu podání byly popsány v patentech EP 0 328 274, EP 0 423 707 a PCT/CZ99/00015.

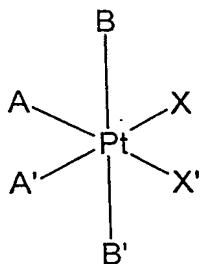
Komplexy čtyřmocné platiny mají obecně velmi malou rozpustnost ve vodě (přibližně 0,03 g / 100 ml), malou sypnou hustotou (přibližně 0,2 g/ml), malou setřasnou hustotou (přibližně 0,4 g/ml) a extrémní elektrostatický náboj. Tyto fyzikální vlastnosti tvoří závažný problém při přípravě pevné lékové formy. Komplexy čtyřmocné platiny jsou navíc při styku s kovy nebo s řadou běžně používaných chemických excipientů chemicky nestabilní, což tvoří závažný problém stability pevné lékové formy. Tyto problémy jsou částečně řešeny v PCT/CZ99/00015, který popisuje přípravu pevné lékové formy komplexu čtyřmocné platiny ve formě jeho rozpustných inkluzních komplexů s cyklodextrinou s následnou lyofilizací. Tento způsob přípravy je složitý a nákladný, přičemž enkapsulační kapacita cyklodextrinu výrazně omezuje obsah uvedeného platinového komplexu v něm.

Jak vyplývá ze stavu techniky, je výroba pevných lékových forem komplexů čtyřmocné platiny s dobrou stabilitou a dostatečným obsahem účinné látky dosud nevyřešený pro-

blém. Tento problém je v podstatě vyřešen farmaceutickou kompozicí a způsobem její výroby podle vynálezu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku komplex čtyřmocné platiny obecného vzorce (I) :



(I)

kde

A, A' - jsou nezávisle jeden na druhém NH₃ nebo amin nebo diamin s celkovým počtem atomů uhlíku 1-18

B, B' – jsou nezávisle jeden na druhém halogen, hydroxylová skupina nebo skupiny CO-OR a COOR' kde, R, R' jsou nezávisle jeden na druhém vodík, alkylová, alkenylová, aryllová, aralkylová, alkylaminová a/nebo alkoxylová skupina s celkovým počtem atomů uhlíku 1-10, případně jejich funkční deriváty

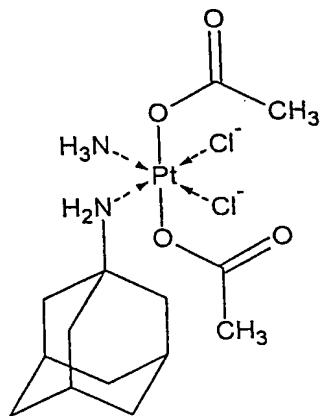
X, X' – jsou nezávisle jeden na druhém halogen nebo monokarboxylátová skupina s celkovým počtem atomů uhlíku 1-20 nebo X a X' jsou společně dikarboxylátová skupina s celkovým počtem atomů uhlíku 2-20,

ve směsi s alespoň jednou přijatelnou pomocnou látkou jejíž podstata spočívá v tom, že je tvořena granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu čtyřmocné platiny obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního a/nebo modifikovaného polysacharidu.

Výhodně je farmaceutická kompozice podle vynálezu tvořena granulátem připraveným metodou mokré granulace směsi komplexu čtyřmocné platiny obecného-vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu v množství nejméně rovném 5 % hmotnosti a alespoň jednoho nativního a/nebo modifikovaného polysacharidu v množství nejméně rovném 2 %

hmotnosti, vztaženo vždy na celkovou hmotnost granulátu. Farmaceutická kompozice podle vynálezu výhodně obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné rozvolňovadlo nebo/a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou kluznou látku.

Výhodně farmaceutická kompozice podle vynálezu jako účinnou látku obecného vzorce I obsahuje (OC-6-43)-bis(acetato)-(1-adamantylamin)-ammin-dichloroplatičitý komplex vzorce II :



(II)

který byl popsán v PCT/CZ99/00015.

Výhodně směs určená k mokré granulaci jako neutrální sacharid obsahuje laktózu, manitol, sorbitol, fruktózu, glukózu a/nebo sacharózu. Výhodně směs určená k mokré granulaci jako nativní a/nebo modifikovaný polysacharid obsahuje kukuřičný, pšeničný a/nebo bramborový škrob. Výhodně je farmaceutická kompozice obsažena v tobolce, zejména želatinové tobolce a/nebo v sáčku, nebo je slisována do tablety.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby výše definované farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se vodou zvlhčená směs platinového komplexu obecného vzorce I a alespoň jednoho neutrálního sacharidu s alespoň jedním nativním a/nebo modifikovaným polysacharidem granuluje k získání granulátu s velikostí částic menší než 0,5 mm, načež se k získanému granulátu případně přidá alespoň jedno farmaceuticky přijatelné rozvolňovadlo nebo/a alespoň jedna farmaceuticky přijatelná kluzná látka a získaný granulát popřípadě získaná směs se plní do tobolek a/nebo sáčku a/nebo se případně lisuje do tablet.

Výhodně se mokrá granulace provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulovanou směsí jsou vůči této směsi inertní. Výhodně se kapslování a tabletování

provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s kapsovanou nebo tabletovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu dále výhodně obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné extragranulární rozvolňovadlo v množství minimálně 3 % hmotnosti a/nebo alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou kluznou látku v množství minimálně 0,1 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulované směsi. Výsledný granulát, popřípadě získaná směs, se rozplňuje do tobolek a/nebo sáčku a/nebo je slisován do tablet, umožňujících podat v jediné dávce 50 až 350 mg účinné látky. Toto složení je stabilní, jednoduché a snadno vyrobiteLNé.

Bylo zjištěno, že platinové komplexy obecného vzorce I jsou nestabilní při styku s řadou standardně používaných pomocných látek z řady plniv, jakou jsou fosforečnany nebo uhličitany, při styku s řadou kluziv a při styku se standardně používanými pojivy z řady polymerů jako MPMC, MC, PVP, PVA. Jako výhodné konstituční pomocné látky, s nimiž je platinový komplex vzorce I kompatibilní a chemicky stálý byly nalezeny neutrální sacharidy jako plniva, nativní a/nebo modifikované polysacharidy jako pojiva, stearan hořečnatý jako kluzná látka a nativní a/nebo modifikované polysacharidy jako extragranulární rozvolňovadlo.

Vynález se týká složení lékové formy s okamžitým uvolňováním, tvořené granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným metodou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu vzorce I výhodně v množství 40 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulované směsi, kde jako plnivo jsou použity neutrální sacharidy, například laktóza v bezvodé i hydratované formě, manitol, sorbitol, fruktóza, glukóza nebo sacharóza, či jejich směsi v množství nejméně rovném 5 % hmotnosti, s výhodou 10-60 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulované směsi. Jako pojivo jsou použity nativní a/nebo modifikované polysacharidy, například kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob, v množství nejméně rovném 2 % hmotnosti, s výhodou 2-30 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulované směsi. Jako kluzivo je výhodné použít stearan hořečnatý výhodně v množství nejméně 0,1 % hmotnosti, s výhodou 0,1 – 2 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulované směsi. Jako extragranulárního rozvolňovadlo je výhodné použití nativních, či modifikovaných jako jsou kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob v množství nejméně 3 % hmotnosti, s výhodou 3 – 20 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost granulované směsi. Výsledný granulát popřípadě získaná směs se plní do tobolek a/nebo sáčku a/nebo se případně lisuje do tablet výhodně v dávce 50 až 350 mg platinového komplexu vzorce I.

Při přípravě mokrého granulátu farmaceutické kompozice podle vynálezu bylo dále překvapivě zjištěno, že na povrchu kovů, ze kterých jsou běžně konstruovány farmaceutické technologické zařízení pro zpracování a výrobu pevných lékových forem, dochází při kontaktním styku s granulátem k nežádoucím chemickým reakcím. Tato skutečnost zabráňuje použití standardní výrobní techniky, jako např. kompaktorování při výrobě granulátu nebo lisování do tablet, bez povrchové úpravy razidel. Mokrý granulát farmaceutické kompozice podle vynálezu je proto výhodné zpracovávat v zařízení, jehož povrchy, přicházející do styku s granulovanou směsí, jsou vůči této směsi inertní. Jako inertní materiál se osvědčilo sklo, porcelán, teflon nebo smalt.

Metodou přípravy granulátu pro farmaceutickou kompozici podle vynálezu je vlhká granulace, kdy je směs platinového komplexu vzorce I s neutrálním cukrem, či jejich směsí, zvlhčena vodou a mísená ve vhodném mixéru při vhodné rychlosti, po vhodnou dobu. Vzniklý granulát je poté vakuově nebo při normálním tlaku usušen. Bylo zjištěno, že rychlosť disoluace je nepřímo úměrná velikosti granulí, a proto se granulát rozdrobňuje tak, aby jednotlivé granulky procházely sítěm o velikosti oka 0,5 mm. Toto rozdrobňování se provádí např. v kulovém mlýnu, či ručním, či automatickým roztríráním ve vhodných zařízeních. Rozrcený granulát je poté smísen s rozvolňovadlem z řady nativních, či modifikovaných polysacharidů, jako jsou kukuřičný, pšeničný nebo bramborový škrob a s kluznou látkou, s výhodou stearanem hořečnatým ve vhodném mixéru s inertním vnitřním povrchem.

Výsledný granulát je nakonec rozplněn do tobolek, s výhodou želatinových, a/nebo sáčků a/nebo je slisován do tablet. Zařízení na plnění tobolek nebo tabletovací lis musí být v místech styku granulátu s povrhy v inertním provedení. Takto zpracovaná léková forma umožní disoluči min. 70 % účinné látky do 60 min, při rychlosti otáček pádel 100 otáček za minutu a teplotě 37 °C v 0,1 M HCl.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu se vyznačuje dobrou stabilitou při podmínkách 40 °C a 75 % relativní vlhkosti, kdy během 6 měsíců nedošlo k relativnímu nárůstu nečistot většímu než 2 % hmotnosti a žádná jednotlivá neznámá nečistota nepřesáhla 0,1 % hmotnosti, vztaženo na výchozí platinový komplex výše uvedeného vzorce. Za tuto dobu nedošlo k nárůstu ani známé nečistoty platinového komplexu vzorce II.

Příklady provedení vynálezu

Níže uvedené příklady dále vysvětlují složení a způsob výroby farmaceutické kompozice platinového komplexu obecného vzorce I podle vynálezu, aniž by tím byl rozsah vynálezu omezován.

Příklad 1:

Složení a způsob výroby granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce II.

Navážky v příkladech jsou uvedeny v hmotnostních dílech.

1. Platinový komplex vzorce II	200,00
2. modifikovaný kukuřičný škrob	20,00
3. laktóza, monohydrát	200,00
5. modifikovaný kukuřičný škrob	42,00
6. Stearan hořečnatý	4,20

Postup přípravy

- Složky 1 – 3 smísíme v rychloběžném mixéru.
- Přidáme 72 – 84 hmotnostních dílu vody.
- Směs mísimě 2 minuty v rychloběžném mixéru.
- Granulát sušíme při 70 °C do vlhkosti 2 – 4 %.
- Suchý granulát rozemeleme např. v porcelánovém kulovém mlýnu do velikosti částic 100 % pod 0,5 mm.
- Přidáme složky 5 a 6 a mísimě 15 min v kubickém mixéru.

Příklad 2:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce II připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových tobolek o velikosti 000. Hmotnost rozplněného granulátu, činí 815,85 mg, což odpovídá 350 mg účinné složky.

Příklad 3:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových tobolk o velikosti 00 nebo 000 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 582,75 mg, což je 250 mg účinné složky.

Příklad 4:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových tobolk o velikosti 00 nebo 0 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 466,20 mg, což je 200 mg účinné složky.

Příklad 5:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových tobolk o velikosti 0 nebo 1 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 349,65 mg, což je 150 mg účinné složky.

Příklad 6:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových tobolk o velikosti 1 nebo 2 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu činí 233,10 mg, což je 100 mg účinné složky.

Příklad 7:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových

tobolek o velikosti 2 nebo 3 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného granulátu 174,825 mg, což je 75 mg účinné složky.

Příklad 8:

Způsob plnění granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Granulát, získaný dle příkladu 1, jejíž sypná hustota se pohybuje od 0,4 – 0,6 g/ml a setřasná od 0,5 do 0,7 g/ml, ručně, či automaticky rozplníme do tvrdých želatinových tobolek o velikosti 3 nebo 4 nebo slisujeme do tablet. Hmotnost rozplněného 116,55 mg, což je 50,00 mg účinné složky.

Příklad 9:

Testování stability granulátu farmaceutické kompozice platinového komplexu vzorce (II) připravené podle příkladu 1.

- Pro testování stability byly použity tobolky připravené postupem podle příkladu 4 a 8, rozplněné do HDPE kontejnerů, které byly skladovány po dobu 6 měsíců při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti. Suma neznámých nečistot za tuto dobu neprekročila 2 % hmotnosti a žádná jednotlivá neznámá nečistota nepřesáhla 0,1 % hmotnosti, vztaženo na výchozí platinový komplex II.

Příklad 10:

Časový průběh uvolňování účinné látky z farmaceutické kompozice ve formě tvrdých želatinových tobolek připravených dle příkladu 4 a 8.

Podmínky testu dissoluce - test dle USP, pádlová metoda

médium: 0,1M HCl, 900 ml;

rychlosť: 100 otáček za minutu,

teplota média: 37 °C

Množství uvolněné účinné látky je udáváno v % hmotnosti

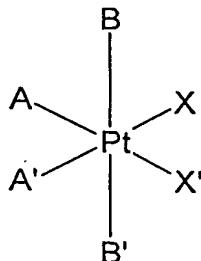
čas (min.)	% uvolněné látky obsah tobolek s obsahem 50 mg	% uvolněné látky obsah tobolek s obsahem 200 mg
2	0,7	0,3
4	12,6	4,9
6	44,6	24,5
8	57,6	44,7
10	65,0	54,3
12	69,9	60,5

15	74,9	66,0
20	80,4	72,3
30	86,6	79,5
40	90,5	84,3
50	93,1	87,4
60	95,1	89,5

Disoluční profily z tvrdých želatinových tobolek připravených dle příkladu 4 a 8 jsou uvedeny na připojeném obrázku 1.

Patentové nároky

- Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku platinový komplex obecného vzorce



kde

A, A' - jsou nezávisle jeden na druhém NH₃ nebo amin nebo diamin s celkovým počtem atomů uhlíku 1-18

B, B' – jsou nezávisle jeden na druhém halogen, hydroxylová skupina nebo skupiny CO-OR a COOR' kde, R, R' jsou nezávisle jeden na druhém vodík, alkylová, alkenylová, arylová, aralkylová, alkylaminová a/nebo alkoxylová skupina s celkovým počtem atomů uhlíku 1-10, případně jejich funkční deriváty

X, X' – jsou nezávisle jeden na druhém halogen nebo monokarboxylátová skupina s celkovým počtem atomů uhlíku 1-20 nebo X a X' jsou společně dikarboxylátová skupina s celkovým počtem atomů uhlíku 2-20

ve směsi s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou vyznačená tím, že je tvořena granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu čtyřmocné platiny obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nátnivního a/nebo modifikovaného polysacharidu.

- Farmaceutická kompozice podle nároku 1 vyznačená tím, že je tvořena granulátem připraveným metodou mokré granulace směsi platinového komplexu obecného vzorce (I), alespoň jednoho neutrálního sacharidu v množství nejméně rovném 5 % hmotnosti a alespoň jednoho nátnivního a/nebo modifikovaného polysacharidu v množství nejméně rovném 2 % hmotnosti, vztaženo vždy na celkovou hmotnost granulátu.

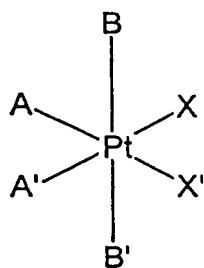
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2 vyznačená tím, že obsahuje alespoň jedno farmaceuticky přijatelné rozvolňovadlo nebo/a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou kluznou látku.
4. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 3 vyznačená tím, že jako účinnou látku obecného vzorce I obsahuje (OC-6-43)-bis(acetato)-(1-adamantylamin)-ammin-dichloroplatičitý komplex .
5. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 4 vyznačená tím, že směs určená k mokré granulaci jako neutrální cukr obsahuje laktózu, manitol, sorbitol, fruktózu, glukózu a/nebo sacharózu.
6. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 5 vyznačená tím, že směs určená k mokré granulaci jako nativní a/nebo modifikovaný polysacharid obsahuje kukuřičný, pšeničný a/nebo bramborový škrob
7. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6 vyznačená tím, že je obsažena v tobolce, zejména želatinové tobolce a/nebo v sáčku.
8. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6 vyznačená tím, že je slisována do tablety.
9. Způsob výroby farmaceutické kompozice některého z nároku 1 až 8 vyznačený tím, že vodou zvlhčená směs platinového komplexu obecného vzorce I a alespoň jednoho neutrálního sacharidu s alespoň jedním nativním a/nebo modifikovaným polysacharidem se granuluje k získání granulátu s velikostí částic menší než 0,5 mm, načež se k získanému granulátu případně přidá alespoň jedno farmaceuticky přijatelné rozvolňovadlo nebo /a alespoň jedna farmaceuticky přijatelná kluzná látka a získaný granulát popřípadě získaná směs se plní do tobolek a/nebo sáčku a/nebo se případně lisuje do tablet.
10. Způsob podle nároku 9 vyznačený tím, že se mokrá granulace provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s granulovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.
11. Způsob podle nároku 9 vyznačený tím, že se kapslování a tabletování provádí v zařízení, jehož povrchy přicházející do styku s kapslovanou nebo tabletovanou směsí jsou vůči této směsi inertní.

Anotace

Název vynálezu : Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou látku komplex čtyřmocné platiny a způsob její výroby

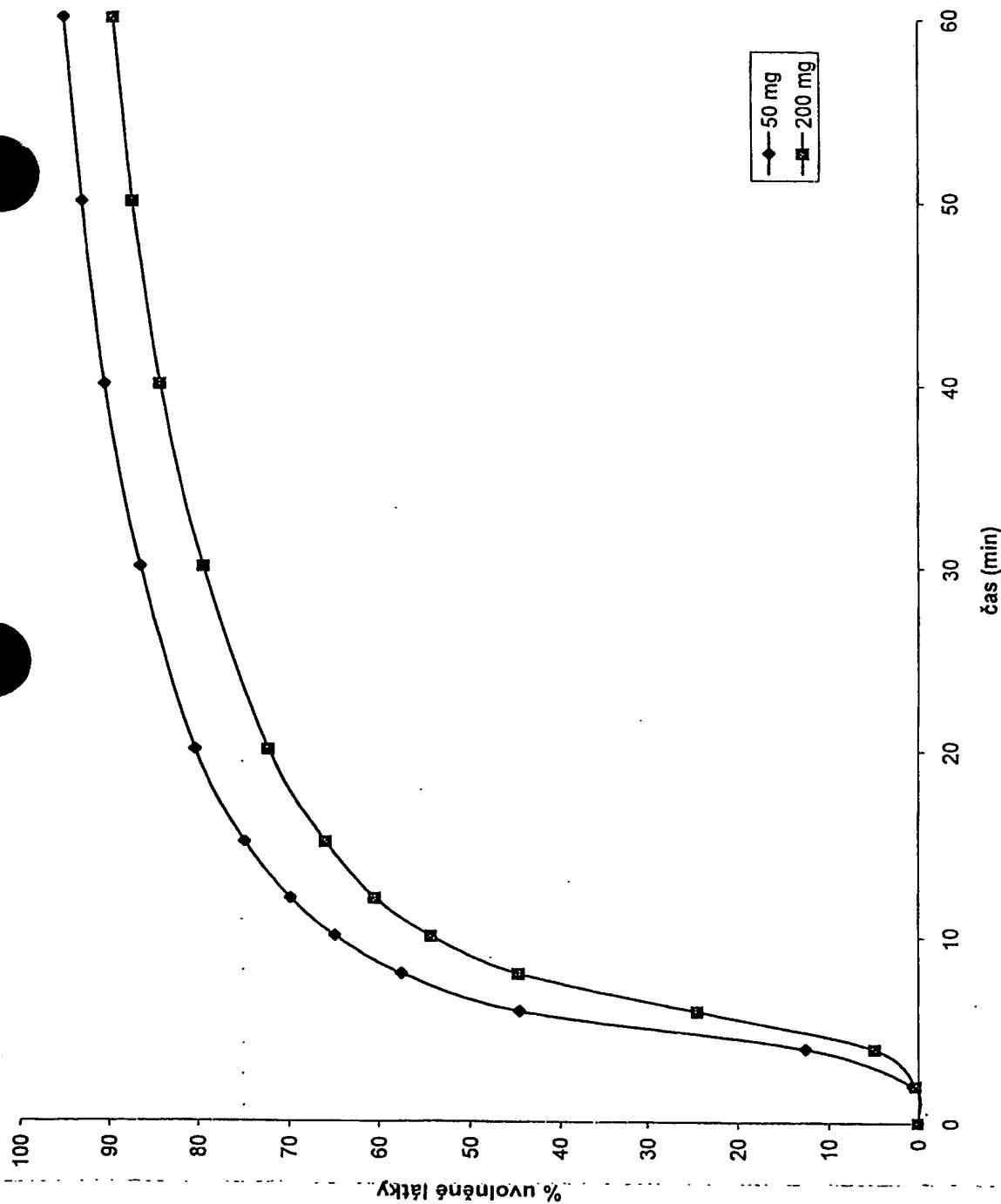
Vynález se týká farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou látku komplex čtyřmocné platiny obecného vzorce I, ve kterém A, A', B, B', X a X' mají specifické významy, ve směsi s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, jejíž podstata spočívá v tom, že je tvořena granulátem s velikostí částic menší než 0,5 mm, připraveným mokrou granulací vodou zvlhčené směsi platinového komplexu obecného vzorce I, alespoň jednoho neutrálního sacharidu a alespoň jednoho nativního a/nebo modifikovaného polysacharidu. Vynález se týká také způsobu výroby této farmaceutické kompozice.

Vzorec pro anotaci (I)



BEST AVAILABLE COPY

1/1



OBR. 1

BEST AVAILABLE COPY